·论著·

中国长寿地区老年人血尿酸水平与慢性肾脏病发病风险研究

张鹏[1]，高鹰[2*]，杨洪喜[3]，万春晓[1*]

【摘要】 背景 血尿酸（SUA）升高导致的高尿酸血症（HUA）已被证实是慢性肾脏病（CKD）发生发展的独立危险因素，但国内关于老年人 SUA 水平与 CKD 发生发展关联的队列研究较少。**目的** 探讨中国长寿地区老年人基线 SUA 水平及其变化与慢性肾脏病（CKD）发病风险及评估的肾小球滤过率（eGFR）变化关联。**方法** 基于中国老年健康影响因素跟踪调查（CLHLS）子队列——老年健康生物标志物队列研究（HABCS），选取 2012—2014 年接受健康体检并采集生物医学指标的老年人为研究对象，收集基线及随访期老年人年龄、性别、血压、血脂、血糖等生物医学指标。采用 Cox 比例风险回归模型分析不同 SUA 水平与 CKD 发病风险关联；采用 Spearman 秩相关和广义线性模型分别分析老年人基线 SUA 水平与基线 eGFR 的相关性及老年人 SUA 水平变化与 eGFR 变化的相关性。**结果** 共纳入研究对象 981 例，中位年龄 79（70，88）岁，HUA 患病率为 6.8%（67/981），累积随访 2 029 人年，中位随访 2.05 年，CKD 新发病例共 179 例，随访期间 CKD 累积发病率为 18.2%〔95%*CI*（15.9%，20.8%）〕，发病密度 88.22/1 000 人年〔95%*CI*（76.24/1 000 人年，101.41/1 000 人年）〕。以 SUA 四分位数分组为因变量的 Cox 比例风险回归模型分析结果显示，与基线 SUA 最低四分位数组（*Q*1）相比，最高分位数组（*Q*4）老年人 CKD 发病风险的 *HR* 值为 2.08〔95%*CI*（1.27，3.41），*P*=0.004〕。以 SUA 水平为因变量的 Cox 比例风险回归模型分析结果显示，基线 SUA 水平每升高 10 μmol/L，老年人 CKD 发病风险增加 4%〔95%*CI*（2%，7%），*P*<0.001〕。以是否患 HUA 为因变量的 Cox 比例风险回归模型分析结果显示，与基线未患 HUA 老年人相比，患 HUA 老年人 CKD 发病风险增加，*HR* 值为 2.00〔95%*CI*（1.20，3.24），*P*=0.007〕。老年人基线 SUA 中位数为 270.60（223.10，325.90）μmol/L，基线 eGFR 中位数为 84.07（73.08，98.38）$ml\cdot min^{-1}\cdot(1.73\ m^2)^{-1}$，Spearman 秩相关分析结果显示，二者呈负相关（r_s=-0.363，*P*<0.001）。广义线性模型分析结果显示，老年人基线 SUA 水平每升高 10 μmol/L，基线 eGFR 下降 0.897 $ml\cdot min^{-1}\cdot(1.73\ m^2)^{-1}$（*P*<0.001）。本研究随访期间老年人 ΔSUA 中位数为 -3.55（-40.60，31.90）μmol/L，ΔeGFR 中位数为 3.49（-8.13，15.89）$ml\cdot min^{-1}\cdot(1.73\ m^2)^{-1}$，Spearman 秩相关分析结果显示，二者呈负相关（r_s=-0.355，*P*<0.001）。广义线性模型分析结果显示，随访期间老年人 SUA 水平每升高 10 μmol/L，伴随老年人 eGFR 下降 1.027 $ml\cdot min^{-1}\cdot(1.73\ m^2)^{-1}$（*P*<0.001）。**结论** 老年人 SUA 水平升高与新发 CKD 风险增加及 eGFR 的降低相关。

【关键词】 慢性肾脏病；高尿酸血症；肾小球滤过率；老年人；队列研究

【中图分类号】 R 681.1 **【文献标识码】** A DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0001

【引用本文】 张鹏，高鹰，杨洪喜，等. 中国长寿地区老年人血尿酸水平与慢性肾脏病发病风险研究［J］. 中国全科医学，2023.［Epub ahead of print］DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0001.［www.chinagp.net］

ZHANG P，GAO Y，YANG H X，et al. Association between serum uric acid level and the risk of chronic kidney disease among the elderly in longevity areas of China［J］. Chinese General Practice，2023.［Epub ahead of print］

Association between Serum Uric Acid Level and the Risk of Chronic Kidney Disease among the Elderly in Longevity Areas of China

ZHANG Peng[1]，*GAO Ying*[2*]，*YANG Hongxi*[3]，*WAN Chunxiao*[1*]

1.Department of Rehabilitation Medicine，Tianjin Medical University General Hospital，Tianjin 300052，China

2.Health Management Center，Tianjin Medical University General Hospital，Tianjin 300052，China

3.Department of Bioinformatics，School of Basic Medical Sciences，Tianjin Medical University，Tianjin 300070，China

[*]Corresponding authors：GAO Ying，Assistant Professor；E-mail：gaoying301@tmu.edu.cn

基金项目：国家自然科学基金资助项目（72104179）；天津市卫生健康科技项目（KJ20178）；天津市医学重点学科（专科）建设项目（TJYXZDXK-060B）

1.300052 天津市，天津医科大学总医院康复医学科 2.300052 天津市，天津医科大学总医院健康管理中心 3.300070 天津市，天津医科大学基础医学院生物信息系

[*]通信作者：高鹰，助理研究员；E-mail：gaoying301@tmu.edu.cn

万春晓，主任医师；E-mail：wcx2226@163.com

本文数字出版日期：2023-07-14

WAN Chunxiao, Chief Physician; E-mail: wcx2226@163.com

【Abstract】 **Background** Hyperuricemia (HUA) caused by elevated serum uric acid (SUA) has been shown to be an independent risk factor for the development and progression of chronic kidney disease (CKD). However, there are few cohort studies on the correlation of SUA level with the development and progression of CKD in the elderly of China. **Objective** To explore the association of baseline SUA level and its changes with the risk of chronic kidney disease (CKD) and estimated glomerular filtration rate (eGFR) in the elderly in longevity areas of China. **Methods** Based on the Healthy Aging and Biomarkers Cohort Study (HABCS), a sub cohort of the Chinese Longitudinal Healthy Longevity Survey (CLHLS), the older adults who received physical examination and with biomedical indicators collected from 2012 to 2014 were selected as the study subjects. The age, gender, blood pressure, blood lipids, blood glucose and other biomedical indicators were collected at baseline and follow-up period. Cox proportional hazards regression model was used to analyze the association of different SUA levels with the risk of CKD. Spearman rank correlation and generalized linear model analysis were used to analyze the association between baseline SUA level and baseline eGFR level and the linear correlation between changes in SUA level and eGFR changes in the elderly, respectively. **Results** A total of 981 subjects were included in the study, with the median age of 79 (70, 88) years, the prevalence of HUA of 6.8% (67/981), the cumulative follow-up of 2 029 person-years and the median follow-up of 2.05 years, including 179 new cases of CKD, the cumulative incidence of CKD during the follow-up was 18.2% [95%*CI* (15.9%, 20.8%)], and the incidence density was 88.22/1 000 person-years [95%*CI* (76.24/1 000 person-years, 101.41/1 000 person-years)]. Cox proportional hazards regression analysis with SUA quartile grouping as the independent variable showed that compared with the lowest quartile group of baseline SUA level (*Q*1), the HR value for the risk of CKD in the highest quartile group of baseline SUA level (*Q*4) was 2.08 [95%*CI* (1.27, 3.41), *P*=0.004]. Cox proportional hazards regression analysis with SUA level as the independent variable showed that, for every 10 μmol/L increase in baseline SUA level, the risk of CKD in the elderly increased by 4% [95%*CI* (2%, 7%), *P*<0.001]. Cox proportional hazards regression analysis with HUA as the independent variable showed an increased risk of CKD in elderly with HUA compared to those without HUA, with the HR value of 2.00 [95%*CI* (1.20, 3.24), *P*=0.007]. The median baseline SUA was 270.60 (223.10, 325.90) μmol/L, the median baseline eGFR was 84.07 (73.08, 98.38) ml·min^{-1}·(1.73 m^2)$^{-1}$ in the elderly. Spearman rank correlation analysis showed a negative correlation between the above two (r_s=-0.363, *P*<0.001). The results of generalized linear model analysis showed that for every 10 μmol/L increase in baseline SUA level, the baseline eGFR decreased by 0.897 ml·min^{-1}·(1.73 m^2)$^{-1}$ (*P*<0.001). The median change of SUA level was -3.55(-40.60, 31.90) μmol/L and the median change of eGFR was 3.49(-8.13, 15.89) ml·min^{-1}·(1.73 m^2)$^{-1}$ in the elderly during the follow-up period of this study, and Spearman rank correlation analysis showed a negative correlation between the above two (r_s=-0.355, *P*<0.001). The results of the generalized linear model analysis showed that for every 10 μmol/L increase in SUA level in the elderly during the follow-up period, eGFR decreased by 1.027 ml·min^{-1}·(1.73 m^2)$^{-1}$ in the elderly (*P*<0.001). **Conclusion** Elevated SUA level in the elderly is associated with an increased risk of CKD and a declined eGFR in China.

【Key words】 Chronic kidney disease; Hyperuricemia; Glomerular filtration rate; Aged; Cohort study

慢性肾脏病（chronic kidney disease，CKD）已成为全球范围内威胁健康的重要公共卫生问题。我国18岁以上成人CKD患病率接近10.8%，患病人数约有1.19亿，而人群知晓率却只有12.5%[1]。65岁以上老年人已成为终末期肾病患者中增长最快、人数最多的人群[2-3]。且随着我国人口老龄化程度加剧，由高血压、糖尿病及超重/肥胖等一系列慢性病高发导致的CKD发病率呈逐年上升趋势。因此，早发现和早干预CKD潜在危险因素对预防及延缓老年人CKD进展及减少其并发症发生至关重要。血尿酸（SUA）是嘌呤核苷酸代谢的产物，约2/3的SUA经肾脏排泄[4]。SUA水平升高导致的高尿酸血症（HUA）已被证实是CKD发生发展的独立危险因素[5-7]。有研究显示，SUA水平每升高1 mg/dl，CKD发病风险增加19%[8]。也有证据表明，降尿酸治疗在延缓CKD进展中已获得一定的临床益处[9]。然而，仍有研究显示SUA水平升高与CKD风险关联不一致[10-11]。以往研究都是基于成年人资料分析SUA水平与CKD风险关联，目前国内关于老年人SUA水平与CKD发生发展相关的队列研究较少。因此，本研究基于中国老年健康影响因素跟踪调查（CLHLS）子队列——老年健康生物标志物队列研究（HABCS），分析中国长寿地区老年人基线不同SUA水平及其变化与CKD发病风险及估算的肾小球滤过率（estimated glomerular filtration rate，eGFR）变化情况的关联，以期为我国老年人CKD防控管理提供科学依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象 2021年12月—2022年5月，选取CLHLS子队列——HABCS中接受健康体检并采集生物

医学指标的老年人为研究对象。此队列分别在2009、2012、2014年对8个健康长寿地区（包括山东省烟台市莱州市、河南省商丘市夏邑县、湖北省荆门市钟祥市、湖南省怀化市麻阳县、广东省佛山市三水区、广西桂林市永福县、海南省澄迈县和江苏省如东市）的≥65岁老年人进行健康体检，采集及提取血常规、尿常规及血浆生化等生物医学指标。由于2009年典型调查中并未采集老年人尿微量白蛋白（Ualb）及尿肌酐（Ucr），未能计算尿微量白蛋白肌酐比值（ACR），因此本研究将基线调查定为2012年的典型调查。纳入标准：（1）基线SUA值完整；（2）基线血肌酐（Scr）值完整；（3）基线Ualb及Ucr值完整。排除标准：（1）基线eGFR<60 ml•min^{-1}•（1.73 m^2）$^{-1}$；（2）基线ACR≥30 mg/g；（3）有慢性肾炎病史；（4）失访。最终981名老年人纳入队列研究。本研究已获得天津医科大学总医院伦理委员会伦理审批（审批号：IRB2022-WZ-118）。

1.2　数据收集　（1）一般资料：通过HABCS数据库收集老年人的人口学特征（年龄、性别）、健康状况和患病状况(包括高血压、糖尿病、肾脏疾病及HUA病史)。（2）体格检查数据：包括BMI、腰围、小腿围、收缩压（SBP）及舒张压（DBP）。（3）生物医学指标：收集包括空腹血糖（FBG）、糖化血清蛋白（GSP）、总胆固醇（TC）、三酰甘油（TG）、高密度脂蛋白胆固醇（HDL-C）、低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）、超敏C反应蛋白（hs-CRP）、超氧化物歧化酶（SOD）、维生素D_3(VD_3)、白细胞计数(WBC)、红细胞计数(RBC)、血小板计数（PLT）、尿素氮（BUN）、Scr、UAlb、Ucr、ACR、SUA、尿蛋白。

1.3　定义和诊断　SUA水平分类标准：（1）根据基线SUA水平进行四分位数分组，*Q1*为<223 μmol/L，*Q2*为223~270 μmol/L，*Q3*为271~325 μmol/L，*Q4*为≥326 μmol/L。（2）将基线SUA水平男性>420 μmol/L或女性>360 μmol/L，或有HUA病史定义为HUA[12]。参照2017年《慢性肾脏病筛查、诊断及防治指南》和美国肾脏病基金会“肾脏病预后质量倡议”，CKD的诊断标准为eGFR<60 ml•min^{-1}•（1.73 m^2）$^{-1}$或ACR≥30 mg/g或基于医学记录新发诊断为CKD者[13-14]。采用适于中国人群的CKD-EPI（chronic kidney disease epidemiology collaboration）公式计算eGFR[15]。本研究终点事件为CKD的发生。

1.4　统计学方法　应用Stata 13.0软件进行统计分析。非正态分布的计量资料以中位数（上四分位数，下四分位数）〔M（P_{25}，P_{75}）〕表示，多组间比较采用Kruskal-Wallis *H*检验；分类变量以频数和构成比表示，组间比较采用χ^2检验。分别以SUA四分位数分组、SUA水平（连续变量）及是否患HUA为自变量，以CKD发病为因变量，采用Cox比例风险回归模型分析老年人基线SUA水平与CKD发病风险关联；以SUA四分位数组中值进行趋势性检验。采用Spearman秩相关分别分析老年人基线SUA水平与基线eGFR的相关性及老年人SUA水平变化（ΔSUA=基线SUA-随访期SUA）与eGFR变化（ΔeGFR=基线eGFR-随访期eGFR）的相关性；采用广义线性模型分别分析老年人基线SUA与基线eGFR的关联及SUA水平变化与eGFR变化关联。所有检验均为双侧检验，以P<0.05为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　研究对象基线特征　共纳入研究对象981名，其中男548名（55.9%），中位年龄79（70，88）岁。HUA患病率为6.8%(67/981)；其中男性HUA患病率为7.8%（43/548），女性HUA患病率为5.5%（24/433），两者比较，差异无统计学意义（χ^2=2.018，P=0.155）。累积随访2 029人年，中位随访2.05年（范围1.0~4.0年），CKD新发病例共179例，随访期间CKD累积发病率为18.2%〔95%*CI*（15.9%，20.8%）〕，发病密度为88.22/1 000人年〔95%*CI*（76.24/1 000人年，101.41/1 000人年）〕。

基线时不同SUA水平老年人的性别、BMI、腰围、小腿围、SBP、GSP、TG、hs-CRP、VD_3、WBC、PLT、Scr、Ucr、ΔSUA、ΔeGFR及新发CKD占比比较，差异有统计学意义（P<0.05），见表1。

2.2　老年人不同SUA水平与CKD发病风险的Cox比例风险回归模型分析　模型1以是否患CKD为因变量（赋值：否=0，是=1），分别以SUA四分位数分组（赋值：Q1=1，Q2=2，Q3=3，Q4=4）、SUA水平（赋值：原值纳入）及是否患HUA（赋值：否=0，是=1）为自变量，进行Cox比例风险回归模型分析；模型2在模型1基础上调整年龄（赋值：连续变量）、性别（赋值：男=1，女=2）、BMI（赋值：原值纳入）、腰围（赋值：原值纳入）、小腿围（赋值：原值纳入）；模型3在模型2基础上调整SBP（赋值：原值纳入）、DBP（赋值：原值纳入）、FBG（赋值：原值纳入）、GSP（赋值：原值纳入）、TC（赋值：原值纳入）、TG（赋值：原值纳入）、HDL-C（赋值：原值纳入）、LDL-C（赋值：原值纳入）、hs-CRP（赋值：原值纳入）、SOD（赋值：原值纳入）、VD_3（赋值：原值纳入）、WBC（赋值：原值纳入）、RBC（赋值：原值纳入）、PLT（赋值：原值纳入）及BUN（赋值：原值纳入）；模型4在模型3基础上调整高血压病史（赋值：否=0，是=1）及糖尿病病史（否=0，是=1）。以SUA四分位数分组为因变量的Cox比例风险回归模型分析结果

表 1 基线时不同 SUA 水平老年人基本特征比较

Table 1 Comparison of basic characteristics of older adults with different SUA levels at baseline

SUA 水平	人数	年龄〔M（P_{25}，P_{75}），岁〕	男性〔名（%）〕	BMI〔M（P_{25}，P_{75}），kg/m^2〕	腰围〔M（P_{25}，P_{75}），cm〕	小腿围〔M（P_{25}，P_{75}），cm〕
$Q1$	245	80（71，90）	79（32.24）	20.73（18.67，23.01）	80（72，85）	30（27，33）
$Q2$	245	78（70，90）	130（53.06）	21.41（19.15，23.83）	80（74，88）	30（26，33）
$Q3$	246	79（71，88）	151（61.38）	22.14（19.84，24.30）	82（76，89）	31（28，35）
$Q4$	245	78（71，86）	188（76.73）	22.75（19.71，25.65）	83（76，91）	32（29，35）
H（χ^2）值		1.60	102.53[a]	30.38	24.27	34.90
P 值		0.660	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

SUA 水平	SBP〔M（P_{25}，P_{75}），mmHg〕	DBP〔M（P_{25}，P_{75}），mmHg〕	FBG〔M（P_{25}，P_{75}），mmol/L〕	GSP〔M（P_{25}，P_{75}），mmol/L〕	TC〔M（P_{25}，P_{75}），mmol/L〕	TG〔M（P_{25}，P_{75}），mmol/L〕
$Q1$	130（120，150）	80（73，90）	4.42（3.85，4.97）	230.4（213.2，247.5）	4.20（3.60，4.94）	0.76（0.58，1.05）
$Q2$	135（120，148）	80（73，90）	4.32（3.70，4.88）	232.2（216.9，245.7）	4.26（3.68，4.93）	0.78（0.56，1.09）
$Q3$	140（128，154）	80（73，90）	4.39（3.60，5.12）	236.7（219.6，252.9）	4.30（3.80，5.08）	0.86（0.60，1.21）
$Q4$	138（126，150）	80（74，90）	4.50（3.74，5.21）	235.8（217.7，257.4）	4.38（3.76，5.00）	1.02（0.68，1.41）
H（χ^2）值	10.32	0.47	2.72	11.16	3.93	34.84
P 值	0.016	0.926	0.437	0.011	0.270	<0.001

SUA 水平	HDL-C〔M（P_{25}，P_{75}），mmol/L〕	LDL-C〔M（P_{25}，P_{75}），mmol/L〕	hs-CRP〔M（P_{25}，P_{75}），mg/L〕	SOD〔M（P_{25}，P_{75}），IU/ml〕	VD_3〔M（P_{25}，P_{75}），ng/ml〕	WBC〔M（P_{25}，P_{75}），10^9/L〕
$Q1$	1.26（1.06，1.49）	2.51（2.03，2.99）	0.60（0.26，1.49）	56.94（51.26，61.84）	33.30（25.77，46.03）	4.7（4.0，5.8）
$Q2$	1.28（1.05，1.53）	2.56（2.02，3.02）	0.66（0.33，1.78）	57.61（52.93，61.83）	40.70（28.81，50.70）	5.2（4.3，6.3）
$Q3$	1.26（1.05，1.53）	2.56（2.14，3.11）	0.69（0.35，1.59）	56.27（50.11，61.26）	44.46（32.44，58.60）	5.4（4.6，6.5）
$Q4$	1.22（1.03，1.47）	2.50（2.06，3.07）	1.07（0.52，2.24）	56.13（51.59，60.19）	48.96（36.32，61.69）	5.5（4.6，6.8）
H（χ^2）值	2.49	2.08	23.16	6.00	72.82	36.25
P 值	0.477	0.557	<0.001	0.112	<0.001	<0.001

SUA 水平	RBC〔M（P_{25}，P_{75}），10^{12}/L〕	PLT〔M（P_{25}，P_{75}），10^9/L〕	BUN〔M（P_{25}，P_{75}），mmol/L〕	Scr〔M（P_{25}，P_{75}），μmol/L〕	UAlb〔M（P_{25}，P_{75}），mg/L〕	Ucr〔M（P_{25}，P_{75}），μmol/L〕
$Q1$	4.5（4.0，5.2）	222（159，290）	6.17（5.15，7.21）	62（55，69）	1.57（0.35，6.83）	82.06（55.38，120.49）
$Q2$	4.4（4.0，5.3）	213（163，277）	6.13（5.27，7.39）	68（61，76）	1.69（0.31，6.35）	107.25（63.95，145.87）
$Q3$	4.4（4.0，5.0）	192（150，246）	6.42（5.17，7.31）	75（68，83）	1.82（0.19，6.25）	115.24（75.91，152.77）
$Q4$	4.4（4.0，5.0）	178（130，230）	6.39（5.39，7.52）	83（74，94）	2.85（0.45，7.78）	114.59（75.26，156.54）
H（χ^2）值	2.04	47.25	2.59	289.94	2.61	37.06
P 值	0.565	<0.001	0.460	<0.001	0.456	<0.001

SUA 水平	ACR〔M（P_{25}，P_{75}），mg/g〕	ΔSUA〔M（P_{25}，P_{75}），μmol/L〕	ΔeGFR〔M（P_{25}，P_{75}），ml•min^{-1}•（1.73 m^2）$^{-1}$〕	高血压〔名（%）〕	糖尿病〔名（%）〕	CKD〔名（%）〕
$Q1$	2.98（0.50，7.81）	-28.15（-58.15，-2.80）	8.75（-3.02，20.36）	53（21.63）	5（2.04）	40（16.33）
$Q2$	1.93（0.28，7.10）	-10.85（-50.20，20.90）	8.22（-5.53，19.18）	49（20.16）	4（1.64）	37（15.10）
$Q3$	1.72（0.23，5.76）	4.55（-37.85，35.50）	-0.18（-8.62，11.26）	66（26.94）	5（2.05）	42（17.07）
$Q4$	2.12（0.35，6.69）	32.50（-6.90，79.40）	-2.35（-12.18，8.25）	69（28.40）	7（2.88）	60（24.49）
H（χ^2）值	3.74	161.66	58.71	9.44[a]	0.94[a]	78.86[a]
P 值	0.292	<0.001	<0.001	0.208	0.988	0.031

注：SUA= 血尿酸，SBP= 收缩压，DBP= 舒张压，FBG= 空腹血糖，GSP= 糖化血清蛋白，TC= 总胆固醇，TG= 三酰甘油，HDL-C= 高密度脂蛋白胆固醇，LDL-C= 低密度脂蛋白胆固醇，hs-CRP= 超敏 C- 反应蛋白，SOD= 超氧化物歧化酶，VD_3= 维生素 D_3，WBC= 白细胞计数，RBC= 红细胞计数，PLT= 血小板计数，BUN= 血尿素氮，Scr= 血肌酐，UAlb= 尿微量白蛋白，Ucr= 尿肌酐，ACR= 尿微量白蛋白肌酐比，ΔSUA= 血尿酸变化，ΔeGFR= 估算的肾小球滤过率变化，CKD= 慢性肾脏病；$Q1$ 为 <223 μmol/L，$Q2$ 为 223~270 μmol/L，$Q3$ 为 271~325 μmol/L，$Q4$ 为 ≥ 326 μmol/L；[a] 表示 χ^2 值。

显示，与基线 SUA 最低四分位数组（$Q1$）相比，最高分位数组（$Q4$）老年人 CKD 发病风险的 HR 值为 2.08〔95%CI（1.27，3.41），P=0.004〕；且呈趋势性增加（$P_{趋势}$=0.003）。以 SUA 水平为因变量的 Cox 比例风险回归分析模型结果显示，基线 SUA 水平每升高 10 μmol/L，老年人 CKD 发病风险增加 4%〔95%CI（2%，7%），P<0.001〕。以是否患 HUA 为因变量的 Cox 比例风险回归模型分析结果显示，与基线未患 HUA 老年人相比，患 HUA 老年人 CKD 发病风险增加，HR 值为 2.00〔95%CI（1.20，3.24），P=0.007〕，见表 2。

2.3 老年人基线 SUA 与基线 eGFR 关联分析 老年人基线 SUA 中位数为 270.60（223.10，325.90）μmol/L，基线 eGFR 中位数为 84.07（73.08，98.38）ml•min^{-1}•（1.73 m^2）$^{-1}$，Spearman 秩相关分析结果显示，二者呈负相关（r_s=–0.363，P<0.001）。以老年人基线 eGFR（赋值：原值纳入）为因变量，基线 SUA 为自变量（赋值：原值纳入），多因素（模型 1~ 模型 4 的变量调整及其赋值同 2.2）广义线性模型分析结果显示，老年人基线 SUA 水平每升高 10 μmol/L，基线 eGFR 下降 0.897 ml•min^{-1}•（1.73 m^2）$^{-1}$（P<0.001），见表 3。

2.4 老年人 SUA 水平变化与 eGFR 变化关联分析 本研究随访期间老年人 ΔSUA 中位数为 –3.55（–40.60，31.90）μmol/L，ΔeGFR 中位数为 3.49（–8.13，15.89）ml•min^{-1}•（1.73 m^2）$^{-1}$，Spearman 秩相关分析结果显示，二者呈负相关（r_s=–0.355，P<0.001）。以老年人 ΔeGFR 为因变量（赋值：原值纳入），ΔSUA 为自变量（赋值：原值纳入），经多因素（模型 1~ 模型 4 的变量调整及其赋值同 2.2）的广义线性模型分析结果显示，随访期间老年人 SUA 水平每升高 10 μmol/L，伴随老年人 eGFR 下降 1.027 ml•min^{-1}•（1.73 m^2）$^{-1}$（P<0.001），见表 4。

3 讨论

本研究基于 CLHLS 子队列——HABCS，探讨中国长寿地区老年人基线 SUA 水平及其变化与 CKD 发病风险及 eGFR 变化的关联，结果发现随着老年人基线 SUA 水平的升高及患 HUA 时，CKD 发病风险增加，且 eGFR 变化随 SUA 的升高而降低。

本研究结果显示，老年人基线 SUA 水平最高四分位数组（≥ 326 μmol/L）CKD 发病风险是最低四分位数组的 2.08 倍〔95%CI（1.27，3.41）〕，且基线 SUA 水平每升高 10 μmol/L，老年人 CKD 发病风险增加 4%〔95%CI（2%，7%）〕，研究结果以往研究发现相一致[16-18]。LAI 等[16]通过随访追踪 425 名 70 岁以上老年人 CKD 及肾功能变化情况发现，基线老年人 SUA 水平最高四分位数组（≥ 6.5 mg/dl）发生 CKD 的风险是最低四分位数组的 6.79 倍〔95%CI（3.45，13.75）〕。WU 等[17] 4 年随访 4 546 名志愿者，结果发现 SUA 水平最高四分位数组（>5.1 mg/dl）发生 CKD 的风险是最低四分位数组的 2.73 倍〔95%CI（1.65，4.50）〕。STORHAUG 等[18]基于 Tromsø 队列评估总人群血尿酸与 GFR 的变化关联，随访 13 年后的研究发现，基线 SUA 水平每升高 1 mg/dl，肾功能不全风险增加 16%〔95%CI（4%，29%）〕。

本研究结果发现，老年人基线 SUA 水平与老年人基线 eGFR 水平呈负相关，且随访期间老年人 SUA 水平每升高 10 μmol/L，随访 4 年期间伴随老年人 eGFR 下降 1.03 ml•min^{-1}•（1.73 m^2）$^{-1}$〔95%CI（–1.23 ml•min^{-1}•（1.73 m^2）$^{-1}$，–0.83 ml•min^{-1}•（1.73 m^2）$^{-1}$）〕。LAI 等[16]发现随访 3 年期间老年人基线 SUA 水平每升高 1 mg/dl，eGFR 降低 1.25 ml•min^{-1}•（1.73 m^2）$^{-1}$〔95%CI（–1.83 ml•min^{-1}•（1.73 m^2）$^{-1}$，–0.67 ml•min^{-1}•（1.73 m^2）$^{-1}$）〕。TSAI 等[19]研究结果显示，较高的 SUA 水平与 eGFR 显著快速下降和较高的肾衰竭风险有关，基线 SUA 水平每升高 1 mg/dl，进展到肾功能衰竭的风险增加 7%。YE 等[20]也发现 SUA 水平升高与 eGFR 降低及新发 CKD 风险增加独立相关。均

表 2 老年人不同 SUA 水平与 CKD 发病风险的 Cox 比例风险回归分析

Table 2 Cox proportional hazard regression analysis of different SUA levels with the risk of CKD in the elderly

自变量	模型 1		模型 2		模型 3		模型 4	
	HR（95%CI）	P 值	HR（95%CI）	P 值	HR（95%CI）	P 值	HR（95%CI）	P 值
SUA 四分位数分组								
$Q2$	0.95（0.61，1.49）	0.826	1.18（0.74，1.89）	0.476	1.18（0.73，1.92）	0.496	1.19（0.74，1.94）	0.474
$Q3$	1.16（0.75，1.79）	0.511	1.56（0.98，2.49）	0.060	1.33（0.80，1.20）	0.269	1.27（0.76，2.10）	0.362
$Q4$	1.68（1.13，2.52）	0.011	2.53（1.63，3.93）	<0.001	2.17（1.33，3.56）	0.002	2.08（1.27，3.41）	0.004
$P_{趋势}$值	—	0.004	—	<0.001	—	0.001	—	0.003
SUA 水平[a]	1.03（1.01，1.05）	0.003	1.05（1.03，1.07）	<0.001	1.04（1.02，1.07）	<0.001	1.04（1.02，1.07）	<0.001
是否患 HUA								
是	2.30（1.48，3.57）	<0.001	2.20（1.38，3.50）	0.001	2.00（1.22，3.28）	0.006	2.00（1.20，3.24）	0.007

注：[a] 连续变量，每增加 10 μmol/L；—表示无此项内容。

表 3　老年人基线 SUA 对基线 eGFR 水平影响的广义线性模型分析
Table 3　Generalized liner model analysis of SUA level and eGFR in baseline in the elderly

模型	*b*（95%*CI*）	*SE*	*Z* 值	*P* 值
模型 1	-0.848（-0.996，-0.701）	0.075	-11.29	<0.001
模型 2	-1.118（-1.265，-0.970）	0.075	-14.87	<0.001
模型 3	-0.896（-1.048，-0.743）	0.078	-11.52	<0.001
模型 4	-0.897（-1.050，-0.744）	0.078	-11.52	<0.001

表 4　老年人 ΔSUA 对 ΔeGFR 水平影响的广义线性模型分析
Table 4　Generalized liner model analysis of changes in SUA level and changes in eGFR in the elderly

模型	*b*（95%*CI*）	*SE*	*Z* 值	*P* 值
模型 1	-1.211（-1.404，-1.019）	0.098	-12.35	<0.001
模型 2	-1.215（-1.412，-1.017）	0.101	-12.06	<0.001
模型 3	-1.030（-1.228，-0.832）	0.101	-10.22	<0.001
模型 4	-1.027（-1.226，-0.828）	0.102	-10.11	<0.001

与本研究结果相一致。

SUA 水平升高与 CKD 风险增加有关的潜在病理学机制包括：（1）肾脏是 SUA 最主要的排泄器官，尿酸晶体可通过在肾脏沉积引起直接的肾脏毒性，从而导致肾功能降低[21]；（2）SUA 被内皮细胞吸收，通过抑制一氧化氮（NO）的产生和加速其降解来降低 NO 的水平，胞质和血浆黄嘌呤氧化酶又通过产生超氧化物来降低 NO 水平，因此，SUA 水平升高会诱导肾内氧化应激和线粒体功能障碍，导致内皮细胞、平滑肌细胞、肾小管细胞受损，从而激活肾素－血管紧张素系统[22-23]；（3）HUA 可诱导肾小球前血管的小动脉病变，从而损害传入小动脉的自身调节反应。同时，血小板粘附性等血管壁增厚，血流变紊乱，可引起管腔闭塞缺血。肾灌注不足是一种有效的血管活性和炎症介质刺激，可导致小管间质炎症和纤维化[21，24]，最终肾功能下降。

本研究仍有一些局限性：首先，本研究纳入老年人群样本量较少，可能会减弱 SUA 水平与 CKD 风险之间的因果关系；其次，本研究仅采用一次 Scr 和蛋白尿指标的测量值进行分析，对老年人中 CKD 真实发病状况评估存在一定偏倚；最后，本研究中位随访时间 2.05 年，相对较短，未能观测到研究人群终末期肾病等事件，研究结果的外推仍需更长随访时间的验证。因此，未来研究将拓宽观测的终点事件，延长随访时间继续关注老年人群中 CKD 的发病状况。

综上所述，本研究发现中国长寿地区老年人基线 SUA 水平升高及患 HUA 时会增加 CKD 发病风险，且老年人 eGFR 会随 SUA 水平的升高而降低。因此，需定期监测老年人 SUA 水平，及早采取干预措施控制 SUA 水平以减缓未来 eGFR 下降的趋势，对降低老年人 CKD 的发生发展有重要意义。

作者贡献：张鹏负责数据的整理、分析及初稿撰写；高鹰负责研究选题，对文章整体负责；杨洪喜负责数据分析；万春晓负责文章质量控制及审校。所有作者确认了论文的最终稿。

本文无利益冲突。

参考文献

[1] ZHANG L X，WANG F，WANG L，et al. Prevalence of chronic kidney disease in China：a cross-sectional survey［J］. Lancet，2012，379（9818）：815-822. DOI：10.1016/S0140-6736(12)60033-6.

[2] AUCELLA F，CORSONELLO A，LEOSCO D，et al. Beyond chronic kidney disease：the diagnosis of renal disease in the elderly as an unmet need. A position paper endorsed by Italian Society of Nephrology（SIn）and Italian Society of Geriatrics and Gerontology（SIGG）［J］. J Nephrol，2019，32（2）：165-176. DOI：10.1007/s40620-019-00584-4.

[3] PERKOWSKA-PTASInSKA A，DEBORSKA-MATERKOWSKA D，DURLIK M. The current management of kidney disease in the elderly［J］. Minerva Med，2018，109（1）：41-52. DOI：10.23736/S0026-4806.17.05351-4.

[4] MAIUOLO J，OPPEDISANO F，GRATTERI S，et al. Regulation of uric acid metabolism and excretion［J］. Int J Cardiol，2016，213：8-14. DOI：10.1016/j.ijcard.2015.08.109.

[5] ZHANG L X，WANG F，WANG X Y，et al. The association between plasma uric acid and renal function decline in a Chinese population-based cohort［J］. Nephrol Dial Transplant，2012，27（5）：1836-1839. DOI：10.1093/ndt/gfr597.

[6] KAMEI K，KONTA T，HIRAYAMA A，et al. A slight increase within the normal range of serum uric acid and the decline in renal function：associations in a community-based population［J］. Nephrol Dial Transplant，2014，29（12）：2286-2292. DOI：10.1093/ndt/gfu256.

[7] JOHNSON R J，BAKRIS G L，BORGHI C，et al. Hyperuricemia，acute and chronic kidney disease，hypertension，and cardiovascular disease：report of a scientific workshop organized by the National Kidney Foundation［J］. Am J Kidney Dis，2018，71（6）：851-865. DOI：10.1053/j.ajkd.2017.12.009.

[8] CAO X，WU L X，CHEN Z H. The association between elevated serum uric acid level and an increased risk of renal function decline in a health checkup cohort in China［J］. Int Urol Nephrol，2018，50（3）：517-525. DOI：10.1007/s11255-017-1732-6.

[9] LIU X M，ZHAI T T，MA R X，et al. Effects of uric acid-lowering therapy on the progression of chronic kidney disease：a systematic review and meta-analysis［J］. Ren Fail，2018，40（1）：289-297. DOI：10.1080/0886022X.2018.1456463.

[10] SRIVASTAVA A，KAZE A D，MCMULLAN C J，et al. Uric acid and the risks of kidney failure and death in individuals with CKD［J］. Am J Kidney Dis，2018，71（3）：362-370. DOI：10.1053/j.ajkd.2017.08.017.

[11] NACAK H，VAN DIEPEN M，QUREDHI A R，et al. Uric acid is not associated with decline in renal function or time to renal

replacement therapy initiation in a referred cohort of patients with Stage Ⅲ，Ⅳ and Ⅴ chronic kidney disease［J］. Nephrol Dial Transplant，2015，30（12）：2039-2045. DOI：10.1093/ndt/gfv225.

［12］中华医学会内分泌学分会. 高尿酸血症和痛风治疗的中国专家共识［J］. 中华内分泌代谢杂志，2013，29（11）：913-920. DOI：10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2013.11.001.

［13］National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease：evaluation，classification，and stratification［J］. Am J Kidney Dis，2002，39（2 Suppl 1）：s1-266.

［14］上海慢性肾脏病早发现及规范化诊治与示范项目专家组. 慢性肾脏病筛查诊断及防治指南［J］. 中国实用内科杂志，2017，37（1）：28-34. DOI：10.19538/j.nk2017010108.

［15］LEVEY A S，STEVENS L A，SCHMID C H，et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate［J］. Ann Intern Med，2009，150（9）：604-612. DOI：10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006.

［16］LAI X X，GAO B，ZHOU G M，et al. The association between baseline，changes in uric acid，and renal failure in the elderly Chinese individuals：a prospective study with a 3-year follow-up［J］. Int J Endocrinol，2022，2022：4136373. DOI：10.1155/2022/4136373.

［17］WU N W，XIA J，CHEN S，et al. Serum uric acid and risk of incident chronic kidney disease：a national cohort study and updated meta-analysis［J］. Nutr Metab（Lond），2021，18（1）：94. DOI：10.1186/s12986-021-00618-4.

［18］STORHAUG H M，TOFT I，NORVIK J V，et al. Uric acid is associated with microalbuminuria and decreased glomerular filtration rate in the general population during 7 and 13 years of follow-up：the tromsø study［J］. BMC Nephrol，2015，16：210. DOI：10.1186/s12882-015-0207-1.

［19］TSAI C W，LIN S Y，KUO C C，et al. Serum uric acid and progression of kidney disease：a longitudinal analysis and mini-review［J］. PLoS One，2017，12（1）：e0170393. DOI：10.1371/journal.pone.0170393.

［20］YE M，HU K，JIN J，et al. The association between time-mean serum uric acid levels and the incidence of chronic kidney disease in the general population：a retrospective study［J］. BMC Nephrol，2018，19（1）：190. DOI：10.1186/s12882-018-0982-6.

［21］SANCHEZ-LOZADA L G，LANASPA M A，CRISTOBAL-GARCFS M，et al. Uric acid-induced endothelial dysfunction is associated with mitochondrial alterations and decreased intracellular ATP concentrations［J］. Nephron Exp Nephrol，2012，121（3/4）：e71-78. DOI：10.1159/000345509.

［22］CHEN T K，KNICELY D H，GRAMS M E. Chronic kidney disease diagnosis and management：a review［J］. JAMA，2019，322（13）：1294-1304. DOI：10.1001/jama.2019.14745.

［23］HISATOME I，LI P，MIAKE J，et al. Uric acid as a risk factor for chronic kidney disease and cardiovascular disease：Japanese guideline on the management of asymptomatic hyperuricemia［J］. Circ J，2021，85（2）：130-138. DOI：10.1253/circj.CJ-20-0406.

［24］SANCHEZ-LOZADA L G，TAPIA E，SANTAMARFA J，et al. Mild hyperuricemia induces vasoconstriction and maintains glomerular hypertension in normal and remnant kidney rats［J］. Kidney Int，2005，67（1）：237-247. DOI：10.1111/j.1523-1755.2005.00074.x.

（收稿日期：2023-02-03；修回日期：2023-05-29）

（本文编辑：张亚丽）